MONOGRAPHIE

ANTITHROMBIN III IMMUNO

(Antithrombine III (humaine), Ph. Eur.)

Poudre lyophilisée et solvant pour injection/perfusion intraveineuse

450-550 UI*/10 mL

900-1 100 UI*/20 mL

Anticoagulant

Fabriqué par :
BAXTER AG
A-1220 Vienne, Autriche

Importé et distribué par :
CORPORATION BAXTER
7125, Mississauga Rd.
Mississauga (Ontario) Canada L5N 0C2

Date de préparation : 5 mars 2012

Date d'approbation : 12 mars 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 151818

* Le nombre d'UI d'antithrombine III (tel que déterminé à l'aide d'un standard calibré par référence au 3e étalon international pour l'AT III (humaine) dans des lyophilisats, Code 06/166) correspond à l'activité antithrombine III présente dans 1 mL de plasma humain normal.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 4
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 4
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7
SURDOSAGE 11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 11
CONSERVATION ET STABILITÉ 12
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION 12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 14

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 16
TOXICOLOGIE 18
RÉFÉRENCES 19

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS 21

ANTITHROMBIN III IMMUNO

(Antithrombine III (humaine), Ph. Eur.)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée et solvant pour injection intraveineuse 450-500 UI[1]/fiole avec 10 mL d'eau stérile pour injection 900-1 100 UI[1]/fiole avec 20 mL d'eau stérile pour injection	Protéine, glucose, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, eau stérile pour injection

DESCRIPTION

ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), contient de l'antithrombine III sous forme lyophilisée, stabilisée, purifiée et stérile. Après reconstitution, ANTITHROMBIN III IMMUNO a un pH compris entre 6,0 et 7,5, une teneur en héparine inférieure à 0,1 UI/UI d'antithrombine III, une teneur en albumine (humaine) comprise entre 12 et 40 mg/mL, une teneur en chlorure de sodium comprise entre 8 et 10 mg/mL, une teneur en glucose comprise entre 9 et 11 mg/mL, une teneur en citrate de sodium dihydraté comprise entre 0,8 et 1,5 mg/mL, et une teneur en tris(hydroxyméthyl)aminométhane comprise entre 0,8 et 1,2 mg/mL. Chaque fiole d'ANTITHROMBIN III IMMUNO contient la quantité étiquetée, correspondant à l'activité fonctionnelle, d'antithrombine III en unités internationales (UI[1]). La teneur en antithrombine III par mg de protéines totales est comprise entre 1 et 2,5 UI; la teneur par mg de protéines (albumine exclue) n'est pas inférieure à 3,0 UI. ANTITHROMBIN III IMMUNO ne contient pas d'agents de conservation.

ANTITHOMBIN III IMMUNO est préparé à partir d'un large pool de plasma humain, susceptible de contenir les agents responsables des hépatites et autres maladies virales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

[1] Le nombre d'UI d'antithrombine III (tel que déterminé à l'aide d'un standard calibré par référence au 3e étalon international pour l'AT III (humaine) dans des lyophilisats, Code 06/166) correspond à l'activité antithrombine III présente dans 1 mL de plasma humain normal.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ANTITHROMBIN III IMMUNO est indiqué dans :

- La prophylaxie et le traitement des troubles thrombotiques et thromboemboliques chez les patients présentant un déficit congénital en antithrombine III (activité de l'antithrombine III inférieure à 70 % de la valeur normale).
- Les perfusions d'antithrombine III peuvent s'avérer particulièrement opportunes lors des interventions chirurgicales ou durant la grossesse et l'accouchement chez les sujets présentant un déficit congénital en antithrombine III.

CONTRE-INDICATIONS

L'antithrombine III est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- Une hypersensibilité connue au produit.
- Des antécédents avérés de thrombocytopénie causée par l'héparine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités

ANTITHROMBIN III IMMUNO est préparé à partir d'un pool de plasma humain, susceptible de contenir les agents responsables des hépatites et autres maladies virales. Puisque ce produit est fabriqué à partir du plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux (p. ex., des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'humain) ne peut pas être complètement exclu. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. Les procédés de fabrication prescrits, utilisés dans les centres de collecte du plasma, les laboratoires d'analyse du plasma et les installations de fractionnement, sont conçus pour réduire le risque de transmission d'une infection virale en inactivant ou en éliminant les virus. Les mesures standard (y compris le traitement à la vapeur, la purification des cryosurnageants et la précipitation au sulfate d'ammonium) sont considérées comme efficaces pour l'inactivation/le retrait des virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour le VHA et le parvovirus B19, lesquels sont des virus non enveloppés.

Cependant, le risque de transmission virale ne peut pas être complètement exclu avec ce produit. Les individus recevant des perfusions de sang ou de dérivés du plasma peuvent développer des signes et/ou symptômes de certaines infections virales, notamment d'hépatite non A, non B. Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) devrait être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou à répétition des produits dérivés du plasma humain contenant de l'antithrombine.

Les patients présentant un déficit en AT III et traités par un produit dérivé du plasma doivent être vaccinés de façon appropriée.

Des réactions d'hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être surveillés de près pour vérifier attentivement tout symptôme pouvant survenir pendant la perfusion. En cas de choc, il convient d'administrer le traitement conformément aux normes médicales en vigueur.

Populations particulières

Grossesse et allaitement

L'innocuité de l'antithrombine III chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'emploi de solutions d'antithrombine III chez des femmes enceintes est mentionné dans les publications médicales. ANTITHROMBIN III IMMUNO ne doit être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas de nécessité absolue, en tenant compte du fait que la grossesse augmente le risque d'accidents thromboemboliques.

Utilisation chez l'enfant

À ce jour, l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez l'enfant lors des essais cliniques menés par Baxter; cependant, l'emploi de solutions d'antithrombine III en pédiatrie est mentionné dans les publications médicales.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance clinique et analyses de laboratoire lorsque l'antithrombine est utilisée en association avec l'héparine :

- Afin d'ajuster la posologie d'héparine et d'éviter une anticoagulation excessive, il faut vérifier régulièrement l'ampleur de l'anticoagulation (temps de céphaline activée et, selon le cas, activité anti-FXa), à des intervalles étroits et en particulier pendant les premières minutes/heures suivant le début de l'administration de l'antithrombine.

- À cause de la consommation d'antithrombine qui se produit pendant le traitement prolongé par l'héparine non fractionnée, il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'AT III quotidiennement pendant le traitement afin d'ajuster la dose individuelle.

- La mesure de l'activité biologique de l'antithrombine III, par exemple à l'aide de substrats chromogènes (méthode amidolytique), est recommandée pour déterminer la concentration plasmatique en antithrombine III chez les patients, avant et pendant le traitement par ANTITHROMBIN III IMMUNO.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Comme avec toute perfusion de dérivé du plasma, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques peuvent se produire, bien qu'elles soient rares. La survenue de ces réactions (ex. : fièvre, crises d'urticaire, nausées, haut-le-cœur, dyspnée, choc anaphylactique) nécessite l'interruption du traitement de substitution. Les réactions légères peuvent être traitées par des antihistaminiques; les réactions hypotoniques graves nécessitent une intervention immédiate à l'aide des principes actuels relatifs au traitement des chocs.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA puis, lorsque possible, selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles du système nerveux : tremblement

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur

Réactions selon la classification

Réactions d'hypersensibilité avec les manifestations suivantes : œdème de Quincke, brûlure et picotements au point de perfusion, oppression thoracique, frissons, fièvre, bouffées vasomotrices, céphalée, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, fourmillements, urticaire, vomissements, respiration sifflante et, dans certains cas, l'état du patient peut évoluer vers une anaphylaxie grave (y compris le choc).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La substitution de l'antithrombine pendant l'administration d'héparine à raison d'une posologie thérapeutique augmente le risque d'hémorragie. L'effet anticoagulant de l'héparine est potentialisé par le traitement concomitant par ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine). Ainsi, pour éviter les hémorragies, il est recommandé de diminuer la posologie de l'héparine pendant le traitement par ANTITHROMBIN III IMMUNO.

La demi-vie de l'antithrombine peut considérablement diminuer pendant le traitement concomitant par l'héparine à cause du renouvellement accéléré de l'antithrombine.

On ne dispose pas d'information sur les effets de l'antithrombine III sur la capacité de conduire une automobile ou d'opérer toute machinerie lourde.

Interactions avec d'autres médicaments

Ce produit pharmaceutique ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques.

Chez les patients présentant une diathèse hémorragique, l'association de l'antithrombine III et de l'héparine augmente le risque d'hémorragie.

Lors de l'utilisation d'antithrombine III en association avec un traitement par l'héparine, la potentialisation de l'effet anticoagulant doit être prise en compte pour le calcul de la dose d'héparine. De plus, il faut savoir que les patients présentant une thrombocytopénie peuvent avoir un déficit en facteur plaquettaire 4, ce qui entraîne une diminution de la neutralisation de l'héparine et peut donc conduire à un risque hémorragique accru.

En règle générale, la surveillance régulière du temps de céphaline activée et l'ajustement correspondant de la dose d'héparine sont recommandés pour tout traitement associé à l'héparine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO dépend de l'origine et de l'importance du déficit en antithrombine III. Ainsi, l'activité antithrombine III doit être déterminée pour le calcul de la posologie exacte. La gamme normale d'activité antithrombine III dans le plasma humain est comprise entre 80 % et 120 %; une diminution de l'activité en deçà de 70 % de la normale est associée à un risque accru de thrombose. Les doses individuelles doivent donc être suffisamment importantes pour maintenir une concentration plasmatique en antithrombine III d'au moins 70 % de la normale entre les perfusions.

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours reposer sur l'efficacité clinique et les analyses de laboratoire de chaque individu. L'activité antithrombine cible initiale dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication d'une substitution de l'antithrombine est établie, la posologie doit être suffisante pour atteindre l'activité antithrombine cible et en maintenir une concentration efficace. La poursuite de la surveillance de la concentration plasmatique en antithrombine III à intervalles réguliers peut, cependant, être nécessaire pendant une longue période de temps.

En règle générale, chez les patients ayant un déficit congénital en antithrombine III, la demi-vie biologique est d'environ 2,5 jours. Dans le cas d'un déficit congénital en

antithrombine III, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques, des facteurs de risque cliniques courants et des concentrations plasmatiques en antithrombine III.

En cas de consommation aiguë d'antithrombine III (CID), la demi-vie peut être réduite à quelques heures seulement.

Posologie recommandée et ajustement

Lignes directrices concernant les posologies

Coagulation intravasculaire disséminée

La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est établie en fonction de l'activité antithrombine III du patient mesurée avant le traitement puis à intervalles d'environ 4 à 6 heures. La dose initiale doit être suffisamment forte pour ramener la concentration plasmatique à une valeur normale (80 à 120 %). Des doses supplémentaires d'antithrombine III sont nécessaires lorsque l'activité antithrombine III chute au-dessous de 70 %.

Chez les patients présentant une consommation aiguë d'antithrombine III, la dose peut être calculée à partir de la formule suivante :

> Dose (en UI) = [activité AT III souhaitée (%) – activité AT III basale (%)] x poids corporel (en kg) divisé par 1 %

La dose d'entretien est également calculée à l'aide de la formule indiquée ci-dessus, sauf que le 1 % est remplacé par l'augmentation réelle de l'activité AT III (en %) produite par 1 UI par kg de poids corporel, telle que déterminée par dosage de l'activité AT III après administration de la dose initiale.

Lors de l'utilisation d'ANTITHROMBIN III IMMUNO en association avec l'héparine, il faut prendre en compte que l'effet anticoagulant de l'héparine est accéléré par l'antithrombine III (voir également « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »).

Autres déficits en antithrombine III

À titre indicatif, la posologie proposée pour un adulte de taille moyenne comprend une dose initiale de 1 500 UI et une dose d'entretien correspondant à la moitié de la dose initiale, administrée après un intervalle de 8 à 24 heures. Cependant, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins individuels, lesquels peuvent être estimés uniquement par la détermination de l'activité antithrombine III du patient à intervalles réguliers. En l'absence de consommation aiguë d'AT III, la dose peut être calculée à partir de la formule suivante :

> Dose (en UI) = [activité AT III souhaitée (%) – activité AT III basale (%)] x poids corporel (en kg) divisé par 2 %

La dose d'entretien est également calculée à l'aide de la formule indiquée ci-dessus, sauf que le 2 % est remplacé par l'augmentation réelle de l'activité AT III (en %) produite par 1 UI par kg de poids corporel, telle que déterminée par dosage de l'activité AT III après administration de la dose initiale.

Dose oubliée

La durée du traitement est adaptée au cas par cas. En général, l'administration d'ANTITHROMBIN III IMMUNO peut être interrompue après normalisation des paramètres de laboratoire et/ou rémission des symptômes cliniques.

Administration

ANTITHROMBIN III IMMUNO doit être administré par injection ou perfusion intraveineuse seulement.

La solution reconstituée doit être administrée par injection ou perfusion intraveineuse immédiatement après la préparation. La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas être supérieure à 5 mL/min.
Après chaque administration de ce produit, il est vivement recommandé de consigner le nom du produit et le numéro de lot afin d'établir un lien entre le patient et le lot de produit administré.

Pour l'injection intraveineuse :

1. Après avoir reconstitué le lyophilisat suivant les directives données à la section « Reconstitution du lyophilisat », monter l'aiguille à filtre incluse sur une seringue stérile à usage unique et insérer l'aiguille dans le bouchon de la fiole (fig. F).

2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.

3. Retirer et jeter l'aiguille à filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un nécessaire à perfusion avec une aiguille à ailette sur la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse.

Pour la perfusion intraveineuse :
Préparer une solution d'ANTITHROMBIN III IMMUNO en suivant les directives données à la section intitulée « Reconstitution du lyophilisat ». Si la solution n'a pas été filtrée pendant la dissolution, un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

Reconstitution du lyophilisat :
ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), doit être conservé sous sa forme lyophilisée et reconstitué juste avant utilisation. Les fioles entamées ne doivent pas être réutilisées. Le produit ne contient pas d'agents de conservation et doit être manipulé de façon aseptique pour empêcher toute contamination.

Pour la reconstitution, procéder comme suit :

1. Sortir la fiole non ouverte contenant l'eau stérile pour injection (solvant) du réfrigérateur pour la porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C, 98 °F).

2. Enlever les capuchons des fioles contenant le lyophilisat et le solvant pour exposer la partie centrale des bouchons en caoutchouc (fig. A).

3. Nettoyer la surface exposée des bouchons en caoutchouc à l'aide d'une solution germicide et laisser sécher.

4. En travaillant dans des conditions d'asepsie, retirer le capuchon protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert et insérer l'extrémité découverte à travers le bouchon de la fiole de solvant (fig. B et C).

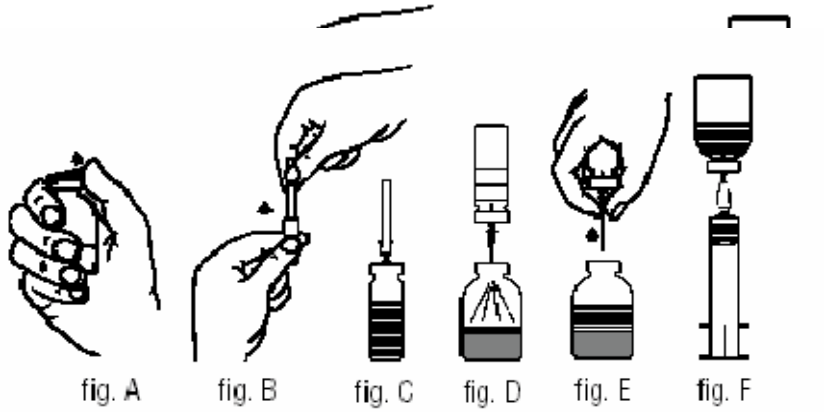
5. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert, en prenant garde de ne pas toucher l'extrémité exposée. Retourner la fiole de solvant au-dessus de la fiole de lyophilisat, puis insérer rapidement l'extrémité libre de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc de la fiole de lyophilisat (fig. D). Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de lyophilisat.

6. Séparer les deux fioles en retirant l'aiguille du bouchon de la fiole de lyophilisat (fig. E). Agiter doucement la fiole de lyophilisat ou lui imprimer un mouvement de rotation jusqu'à complète dissolution du contenu.

7. Vérifier par un examen visuel avant administration que le produit reconstitué est exempt de particules et ne présente pas de coloration anormale, lorsque la solution et le récipient le permettent. Jeter le produit s'il contient des particules ou présente une coloration anormale.

8. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.



SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'est connu pour ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine).

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'antithrombine III agit comme inhibiteur physiologique de la coagulation sanguine, notamment en inhibant la thrombine et le facteur X activé, mais aussi les facteurs IXa, XIa, XIIa et la plasmine. Cet effet inhibiteur de l'antithrombine III (AT III) peut survenir en l'absence d'héparine, mais est accéléré en présente d'héparine. L'antithrombine III est une alpha-2 globuline dont le poids moléculaire varie entre 58 000 et 65 000 daltons. Des concentrations plasmatiques comprises entre 140 µg et 300 µg/mL ont été retrouvées chez les adultes sains. Chez l'adulte, la gamme normale d'activité se situe entre 80 et 120 %, 100 % correspondant à l'activité antithrombine III retrouvée dans 1 mL de pool de plasma humain de référence. Les taux d'activité usuels chez le nouveau-né sont d'environ 50 %. Les taux adultes sont généralement atteints à l'âge de six mois.

Le fait que l'antithrombine III ait une plage de tolérance extrêmement réduite par rapport aux facteurs de coagulation a une importance clinique. Alors que les enzymes de la coagulation peuvent chuter à 40 % de la normale ou plus bas sans entraîner de saignements, une baisse même modérée de l'activité antithrombine III (70 % de la normale) est associée à un risque accru de thrombose. ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), provoque une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques en AT III permettant ainsi de traiter et/ou prévenir les accidents thrombotiques ou thromboemboliques chez les patients présentant un déficit en AT III.

Comme le montrent les études cliniques, la récupération *in vivo* et la demi-vie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO dépendent de l'état de santé du patient et de l'état de coagulation au moment de la perfusion. Chez les individus normaux et chez les patients ayant un déficit congénital en AT III, la demi-vie est > 2 jours. Au cours de la coagulopathie aiguë de consommation (coagulation intravasculaire disséminée [CID]), elle peut être réduite à quelques heures. À titre d'exemple, dans deux études réalisées avec ANTITHROMBIN III IMMUNO, la récupération moyenne *in vivo* a été respectivement de 38 % et 47 % chez les patients avec CID aiguë contre 78 % et 83 % chez les patients sans CID aiguë; la demi-vie a été de 4,25 et de 4,4 heures avec CID aiguë contre 20 et 25 heures sans CID aiguë.

Ainsi, l'augmentation moyenne du pourcentage d'activité AT III après perfusion de 1 unité d'ANTITHROMBIN III IMMUNO par kg de poids corporel a été d'environ 1 % chez les patients présentant une CID aiguë et de 2 % chez les patients dans un état stable.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservé entre +2 °C et +8 °C (+35 °F et +46 °F), ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Ne pas congeler.

Administrer ANTITHROMBIN III IMMUNO immédiatement après reconstitution. Ne pas réfrigérer après reconstitution.

L'équipement d'administration et toute solution reconstituée inutilisée d'AT III doivent être éliminés de manière adéquate.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

L'antithrombine III ne contient pas d'agents de conservation. Elle doit donc être reconstituée juste avant l'administration. Il faut employer une technique aseptique pendant tout le processus de reconstitution, et la solution doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

Si on utilise des dispositifs autres que ceux fournis avec l'antithrombine III, s'assurer d'utiliser un filtre adéquat. Un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est disponible sous forme de fiole unidose, accompagnée d'une fiole d'eau stérile pour injection (de grade Ph. Eur.) comme solvant, d'une aiguille de transfert stérile et d'une aiguille à filtre stérile, comme suit :

ANTITHROMBIN III IMMUNO (UI[1]/fiole)	Eau stérile pour injection, Ph. Eur. (mL)
450-550	10
900-1 100	20

Le nombre d'UI[1] d'antithrombine III est indiqué sur l'étiquette de chaque fiole.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Antithrombine III (humaine), Ph. Eur.
Nom chimique :	Sans objet
Formule moléculaire et masse moléculaire :	L'antithrombine III humaine est une alpha-2 glycoprotéine plasmatique qui appartient à la superfamille des serpines (inhibiteur de la protéase sérine). La masse moléculaire relative de l'antithrombine III humaine est de 58 200.
Formule développée :	L'antithrombine III humaine est une chaîne polypeptidique unique de 432 acides aminés comprenant trois ponts disulfures et quatre sites de glycosylation. Elle contient deux domaines fonctionnels importants. Le premier renferme le centre réactif qui constitue un site de clivage des protéinases comme la thrombine, lequel est nécessaire pour la formation d'un complexe stable protéinase-inhibiteur. Le second est un domaine de liaison glycosaminoglycane responsable de l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, laquelle accélère l'inhibition de la thrombine.
Propriétés physico-chimiques :	L'antithrombine III est une glycoprotéine plasmatique synthétisée dans le foie. Elle est l'un des inhibiteurs naturels les plus importants de la coagulation sanguine. Les facteurs les plus fortement inhibés sont la thrombine et le facteur Xa, mais également des facteurs d'activation de contact, le système intrinsèque et le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire. L'héparine potentialise fortement l'activité antithrombine III; les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence d'antithrombine III.

Caractéristiques du produit

ANTITHOMBIN III IMMUNO est fabriqué à partir d'un pool de plasma humain pour fractionnement, recueilli par plasmaphérèse ou obtenu à partir de dons de sang entier.

Inactivation virale

Des mesures sont prises pour la sélection des donneurs et du plasma, et des étapes d'élimination et d'inactivation virales sont intégrées au processus de fabrication pour éviter toute transmission d'agents infectieux lors de l'administration d'ANTITHROMBIN III IMMUNO. En plus des tests requis effectués lors de la sélection du plasma, tous les dons individuels de plasma font l'objet d'une mise en quarantaine pour vérifier les éventuels dons de plasma suspectés d'infection. De plus, les anticorps contre le VIH-1/VIH-2 et le HBsAg sont recherchés sur un échantillon des pools de plasma. Aussi, une recherche des séquences génomiques du VIH-1/VIH-2, VHB, VHA, VHC et du parvovirus humain B19 est réalisée à l'aide de la réaction d'amplification en chaîne de la polymérase (HIQ-PCR).

L'efficacité des mesures prises au cours de la fabrication d'ANTITHROMBIN III IMMUNO pour éliminer et/ou inactiver les contaminations virales éventuelles (cryoprécipitation, adsorption sur DEAE-Sephadex, traitement par la chaleur pendant 10 heures à 60 °C, et filtration/remplissage et lyophilisation) a été démontrée au cours des études de validation sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus humain B19 (B19V) comme virus cibles, le virus de l'encéphalite à tiques (TBE) et la diarrhée virale des bovins (BVD) comme modèles pour le virus de l'hépatite C (VHC), le virus pseudo-rabique (VPR) comme modèle général pour le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus minute de la souris (MVM) comme modèle pour le parvovirus B19. Il a été démontré que les différentes étapes étudiées entraînaient une réduction globale du titre viral d'un facteur > 10,7 log pour le VIH-1, > 7,3 log pour le VHA, > 12,1 log pour le VHB, > 7,9 log pour le VHC et 6,0 log pour le B19V.

Le risque de transmission d'une infection virale par transfusion d'AT III à des patients n'ayant pas encore reçu de sang ou de produits sanguins a été suivi dans une étude clinique prospective à l'aide des critères établis par l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis*. On a évalué les données de 26 patients pour rechercher une transmission éventuelle de l'hépatite non A, non B et celles de 27 patients pour l'hépatite B. De plus, on a évalué 20 patients pour rechercher une séroconversion VHC et 78 pour une séroconversion VIH. Aucun cas de transmission virale d'hépatite ou de VIH liée au produit n'a été observé.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

1. Animaux

Pharmacodynamie

Bahrami et ses collaborateurs ont étudié en 1989 l'effet protecteur d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), contre la mort consécutive à une CID chez des rats ayant préalablement reçu la toxine d'*E. coli*. Dans le groupe témoin non traité, 70 % des animaux sont morts de CID, alors que chez les rats traités par 400 UI d'antithrombine III en intrapéritonéale, une heure avant l'administration d'endotoxine, la mortalité n'a été que de 50 %. Les résultats de cette étude suggèrent que l'antithrombine III est efficace pour protéger contre la CID provoquée par l'endotoxémie.

De plus, l'effet pharmacodynamique est évalué régulièrement par la détermination *in vitro* de l'activité antithrombine III lors du contrôle de la qualité effectué sur les produits intermédiaires et sur le récipient final.

Pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique chez l'animal avec la protéine humaine ne semblent pas être pertinentes, car les données obtenues chez l'animal étant spécifiques de l'espèce, elles ne peuvent pas être extrapolées à l'homme.

2. Humains

Pharmacodynamie

L'effet du traitement par AT III sur la survie et le syndrome de défaillance multiviscérale (score du SDMV) a été évalué chez 119 patients présentant une septicémie et/ou des complications postopératoires (59 patients dans le groupe AT III, 60 dans le groupe placebo) dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, à double insu, réalisée par Baudo et ses collaborateurs en 1995. Le score moyen du SDMV a été significativement amélioré chez tous les patients traités par l'AT III. Le traitement par l'AT III a également entraîné une diminution des produits de dégradation de la fibrine (fibrinogène) et une nette augmentation de la concentration en plasminogène. Aux jours 7 et 30, la mortalité a été significativement plus faible chez les patients présentant un choc septique ayant reçu le traitement de substitution par l'AT III comparativement au groupe placebo.

Dans une étude d'efficacité, contrôlée, randomisée, ouverte, réalisée par Blauhut et ses collaborateurs en 1985, 3 groupes de patients en état de choc présentant une CID (n = 51) ont été traités par l'AT III, l'héparine ou l'association AT III + héparine. Dans les deux groupes sous héparine, une chute du nombre de plaquettes a été observée. Les pertes de sang liées au choc traumatique ont été significativement plus importantes dans le groupe AT III + héparine. La durée des symptômes de CID a été considérablement réduite dans les deux groupes de l'AT III (les symptômes de CID ont disparu après 42 ± 28,2 heures dans le groupe AT III, après 57,1 ± 31,9 heures dans le groupe AT III + héparine et après 110,6 ± 48,4 heures dans le groupe sous héparine uniquement). Ces résultats suggèrent que le traitement de substitution par l'AT III chez les patients en état de choc et présentant une CID est supérieur au traitement par l'héparine

utilisé habituellement. De plus, on a conclu que l'addition d'héparine n'améliore pas l'effet de l'AT III et est possiblement associée à une thrombocytopénie et à des pertes de sang accrues. Vinazzer et ses collaborateurs en 1986 ont ultérieurement présenté les résultats obtenus chez 52 autres patients en état de choc et présentant une CID, traités par différents lyophilisats d'AT III, dont 15 ont reçu ANTITHROMBIN III IMMUNO. La comparaison des résultats de tous les patients admis avec un choc de stade 4 a montré qu'il y avait eu 8 décès sur 9 patients traités par l'héparine, mais seulement 7 sur 18 sous traitement de substitution par l'AT III. Les auteurs concluent que la différence présente un intérêt clinique considérable, bien qu'elle ne permette pas une évaluation statistique, car les deux traitements ont été administrés à des moments différents.

Dans une étude clinique prospective, contrôlée, ouverte, menée par Fagiano et ses collaborateurs (1989), l'effet de l'AT III pour inverser une absence partielle ou totale de réponse à l'héparine a été évalué chez trois groupes de patients (n = 20 dans chaque groupe) devant subir un pontage aorto-coronarien par greffe (groupe 1 : réponse normale – témoin positif; groupe 2 : réponse diminuée – témoin négatif; groupe 3 : réponse diminuée et traitement par AT III IMMUNO). Dans le groupe de traitement de substitution, l'AT III a entraîné une normalisation de la réponse à l'héparine ainsi que des pertes de sang et de la quantité de sang transfusé. Les auteurs ont conclu à partir de ces résultats que le traitement par l'AT III permet d'obtenir un effet anticoagulant suffisant chez les patients présentant une réponse diminuée à l'héparine, ce qui évite d'avoir à administrer de fortes doses d'héparine avec le risque de complications hémorragiques qui en résulte.

Pharmacocinétique

L'évaluation clinique de la récupération *in vivo* et de la demi-vie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO a montré que ces paramètres dépendent de l'état de santé du patient et de son état de coagulation au moment de la perfusion.

Chez les individus sains et chez les patients asymptomatiques avec un déficit congénital en AT III, la demi-vie de l'AT III est > 2 jours. ***Lors d'une coagulopathie aiguë de consommation (CID), la demi-vie peut être réduite à quelques heures.*** À titre d'exemple, dans deux études réalisées avec ANTITHROMBIN III IMMUNO, la demi-vie moyenne d'élimination a été respectivement de 4,25 et 4,4 heures chez des patients présentant une CID aiguë contre 20 et 25 heures chez les patients sans CID. La récupération *in vivo* moyenne a été de 38 % et 47 %, respectivement, avec la CID aiguë contre 78 % et 83 % sans CID aiguë.

Dans ces études et dans d'autres, la demi-vie et la récupération *in vivo* ont été étudiées sur un nombre total de 136 patients ayant reçu ANTITHROMBIN III IMMUNO pour traiter différents stades du choc. Ces études ont montré que l'activité de l'antithrombine III augmentait de 1 % par unité d'ANTITHROMBIN III IMMUNO administrée par kg de poids corporel, chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée (CID), alors que l'augmentation attendue était de 2 % chez les patients présentant un déficit en antithrombine III sans coagulopathie de consommation.

TOXICOLOGIE

Humains

Sur les 365 patients pour lesquels l'efficacité a été évaluée, soit dans des études cliniques, soit dans des rapports de cas, aucun effet indésirable lié au produit n'a été signalé.

De plus, la surveillance pharmaco-épidémiologique montre que pendant la période visée par le rapport, soit du 1er janvier 1990 au 31 mars 1995, au cours de laquelle 269,2 millions d'unités d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), ont été distribuées dans le monde, aucun effet indésirable lié au produit n'a été signalé.

L'innocuité virale a été évaluée dans une étude clinique prospective : des patients traités par AT III et n'ayant pas reçu au préalable de sang ou de produits sanguins ont été suivis et on a recherché des signes d'hépatite virale transmise par transfusion à l'aide des critères de l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis*. Vingt-six patients ont été évalués pour l'hépatite non A, non B et 27 pour l'hépatite B. De plus, on a évalué 20 patients pour rechercher une séroconversion VHC et 78 pour une séroconversion VIH. Aucun cas de transmission d'hépatite virale ou de VIH liée au produit n'a été observé.

Animaux

On a évalué la toxicité aiguë sur 3 lots d'ANTITHROMBIN III IMMUNO chez des souris NMRI en utilisant 1 250 et 5 000 UI d'AT III par kg de poids corporel. Aucun animal n'est mort ou n'a présenté de signes de toxicité, même à la plus forte dose administrée.

La recherche de toxicité anormale est réalisée systématiquement pour chaque lot de produit sur les souris et les cobayes dans le cadre du contrôle de la qualité.

Les études de toxicité subaiguë et chronique ainsi que les études sur la reproduction et la recherche d'effets mutagènes ou cancérigènes n'ont pas été réalisées, car l'administration répétée d'antithrombine III aurait sûrement provoqué la formation d'anticorps chez ces animaux. Les résultats obtenus sur le modèle animal n'auraient donc pas pu être extrapolés à l'humain.

Aucune toxicité embryo-fœtale et aucun effet cancérigène ou mutagène n'ont été associés à ANTITHROMBIN III IMMUNO.

Les données sur l'efficacité des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virales au cours du procédé de fabrication ont été décrites précédemment à la section « Pharmacologie clinique ».

RÉFÉRENCES

1. Carlsson T, *et al*. *In vivo* behaviour of human radioiodinated antithrombin III: distribution among three physiologic pools. *Blood* 1985;66(1):13-19.

2. Collen D, *et al.* Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and heparin administration. *Eur J Clin Invest* 1977;7:27-35.

3. De Swart CAM, *et al.* Elimination of intravenously administered radiolabelled antithrombin III and heparin in humans. *Thromb Haemostas* 1984;52: 66-70.

4. Schwartz R, *et al.* Clinical experience with antithrombin Ill concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *The American Journal of Medicine*1989;87/88:38-53S.

5. Menache D, *et al.* Evaluation of the safety, recovery and half-life and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1990;75(1):33-39.

6. Blauhut B, *et al.* Substitution therapy with an antithrombin Ill concentrate in shock and DIC. *Thrombosis Research* 1982;27:271-278.

7. Vinazzer H. Preliminary report on the recovery and on the biological half-of antithrombin Ill. *In:* Wenzel E, *et al.* (éd.) Antithrombin Ill – biochemistry, function, assay and clinical significance. *Ann Univ Sarav Med* 1983;Suppl. 3:185-187.

8. Blanco A, *et al.* Prophylaxis during surgery in antithrombin III deficiency with low dose of concentrates. *Thrombosis Research* 1989;56:497-499.

9. Données internes.

10. Preiss D, *et al.* Clinical results from safety studies with prothrombin complex concentrate and antithrombin III concentrate. *Der Anästhesist* 1991;40:2.

11. Bahrami S, *et al.* Therapeutic modalities to ameliorate endotoxin-induced DIC in rats. Second Vienna Shock Forum, 1989;977-982.

12. Baudo F, *et al.* Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or post surgical complications requiring hemodynamic and/or respiratory support: a controlled, double blind, randomized, multicenter study. Résumé présenté lors du XIII^{e} Congrès de la Société internationale d'hématologie, du 3 au 8 septembre 1995, Istanbul, Turquie.

13. BIauhut B, *et al.* Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC: a randomized study. *Thrombosis Research* 1985;39:81-89.

14. Vinazzer H, *et al.* Further experience with ATIII substitution in shock and DIC. *Thrombosis Research* 1986 Suppl. VI.;131:198.

15. Fagiano G, *et al.* Prophylactic use of antithrombin III for protection of hemostatic balance in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Résumé présenté lors du 4e Congrès annuel de l'*European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology*. Uppsala, Suède, du 14 au 16 juin 1989.

16. Données internes.

17. Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antithrombin concentrate during pregnancy, parturition, and abortion. *Thromb Res* 1981;22(1-2):15-24.

18. Michiels JJ, Stibbe J, Vellenga E, van Vliet HH. Prophylaxis of thrombosis in antithrombin III-deficient women during pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;18(3):149-153.

19. Samson D, Stirling Y, Woolf L, Howarth D, Seghatchian MJ, de Chazal R. Management of planned pregnancy in a patient with congenital antithrombin III deficiency. *Br J Haematol* 1984;56(2):243-249.

20. Inomoto T, Takamoto M, Tamura R, Maegawa M, Kamada M, Takayanagi M. Effective prophylaxis of thrombosis by antithrombin III concentrate in a pregnant woman with congenital antithrombin III deficiency: relations between plasma antithrombin III activity and the plasma levels of hemostatic molecular markers. *Haemostasis* 1991;21(3):147-154.

21. Kario K, Matsuo T, Kodama K, Matsuo M. Prophylactic antithrombin III administration during pregnancy immediately reduces the thrombin hyperactivity of congenital antithrombin III deficiency by forming thrombin-antithrombin III complexes. *Thromb Res* 1992;66(5):509-515.

22. Yamada T, Yamada H, Morikawa M, Kato E, Kishida T, Ohnaka Y, *et al.* Management of pregnancy with congenital antithrombin deficiency: two case reports and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27(4):189-97 [Article de synthèse].

23. Brenner B, Fishman A, Goldsher D, Schreibman D, Tavory S. Cerebral thrombosis in a newborn with a congenital deficiency of antithrombin III. *Am J Hematol* 1988; 27(3):209-211.

24. Shiozaki A, Arai T, Izumi R, Niiya K, Sakuragawa N. Congenital antithrombin III deficient neonate treated with antithrombin III concentrates. *Thromb Res* 1993; 70(3):211-216.

25. Nowak-Göttl U, Kuhn N, Wolff JE, Boos J, Kehrel B, Rath B, *et al.* Inhibition of hypercoagulation by antithrombin substitution in *E. coli* L-asparaginase-treated children. *Eur J Haematol* 1996;56(1-2):35-38.

26. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, *et al.* Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemost* 2002;87(4):593-598.

27. Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, Strasak AM, Hager J, Streif W. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):298-303.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

ANTITHROMBIN III IMMUNO
Antithrombine III (humaine),
Ph. Eur.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ANTITHROMBIN III IMMUNO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- ANTITHROMBIN III IMMUNO est utilisé pour le traitement et/ou la prévention des troubles thrombotiques et thromboemboliques chez les personnes présentant un déficit congénital en antithrombine III.
- ANTITHROMBIN III IMMUNO peut être utilisé lors d'interventions chirurgicales ou pendant la grossesse et l'accouchement chez les sujets présentant un déficit congénital en antithrombine III.

Les effets de ce médicament :
ANTITHROMBIN III IMMUNO traite et/ou prévient les accidents thrombotiques ou thromboemboliques en augmentant temporairement le taux plasmatique d'antithrombine III et en réduisant la coagulation du sang.

Quand ne pas l'employer :
Vous ne devez utiliser ANTITHROMBIN III IMMUNO que si votre médecin confirme que vous présentez des troubles thrombotiques ou thromboemboliques.

Vous ne devez pas utiliser ANTITHROMBIN III IMMUNO si vous présentez une hypersensibilité au produit ou avez des antécédents avérés de thrombocytopénie causée par l'héparine.

L'ingrédient médicinal est :
La substance active est la protéine antithrombine III humaine.

Les principaux ingrédients non médicinaux sont :
Glucose, protéine, chlorure de sodium, citrate de sodium, eau stérile pour injection.

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie I de la monographie.

ANTITHROMBIN III IMMUNO ne contient aucun agent de conservation.

Les formes posologiques sont :
ANTITHROMBIN III IMMUNO est offert sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée dans de l'eau stérile avant son injection/sa perfusion intraveineuse.
ANTITHROMBIN III IMMUNO est présenté dans des fioles en verre contenant :

- 450-500 unités internationales (UI) par fiole avec 10 mL d'eau stérile pour injection;
- 900-1 100 UI par fiole avec 20 mL d'eau stérile pour injection. La quantité exacte d'antithrombine III (en UI) est indiquée sur l'étiquette de chaque fiole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

ANTITHROMBIN III IMMUNO est préparé à partir de plasma humain, susceptible de contenir les agents responsables des hépatites et autres maladies virales.
Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

AVANT d'employer ANTITHROMBIN III IMMUNO, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous suivez ou avez l'intention de suivre un traitement par l'héparine;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec ANTITHROMBIN III IMMUNO comprennent :

L'héparine – Les effets d'ANTITHROMBIN III IMMUNO peuvent être activés en présence d'héparine. Veuillez consulter votre médecin avant d'utiliser l'antithrombine III en association avec un traitement par l'héparine.

ANTITHROMBIN III IMMUNO ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), dépend de l'origine et de l'importance du déficit en antithrombine III. Ainsi, l'activité antithrombine III doit être déterminée pour le calcul de la posologie exacte.

Coagulation intravasculaire disséminée (CID) :
La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO est établie en fonction de votre activité antithrombine III mesurée avant le traitement puis à intervalles d'environ 4 à 6 heures. La dose initiale doit être suffisamment forte pour ramener la concentration plasmatique à une valeur normale (80 à 120 %). Des doses supplémentaires d'antithrombine III sont nécessaires lorsque l'activité antithrombine III chute au-dessous de 70 %.

Autres déficits en antithrombine III :
À titre indicatif, la posologie proposée pour un adulte de taille moyenne comprend une dose initiale de 1 500 UI et une dose d'entretien correspondant à la moitié de la dose initiale, administrée après un intervalle de 8 à 24 heures. Cependant, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins individuels, lesquels peuvent être estimés uniquement par la détermination de votre activité antithrombine III à intervalles réguliers.

Surdosage :
Aucun symptôme de surdosage n'est connu pour ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine).

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :
La durée du traitement est adaptée au cas par cas. En général, l'administration d'ANTITHROMBIN III IMMUNO peut être interrompue après normalisation des paramètres de laboratoire et/ou rémission des symptômes cliniques. Cependant, la poursuite de la surveillance de la concentration plasmatique en antithrombine III à intervalles réguliers peut être nécessaire pendant une longue période de temps.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

- Comme c'est le cas de tout autre produit préparé à partir de la partie liquide du sang (plasma), des réactions allergiques graves peuvent se produire, bien qu'elles soient rares.
- Si vous présentez de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées, un haut-le-cœur, des essoufflements, vous devez arrêter d'utiliser ANTITHROMBIN III IMMUNO.
- En cas de choc, il faut avoir recours aux soins médicaux appropriés.
- Les réactions allergiques légères peuvent être prises en charge avec des antihistaminiques.

Les effets secondaires suivants ont été signalés :
- Tremblements (involontaires)
- Bouffées de chaleur

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Ne pas congeler ANTITHROMBIN III IMMUNO. Conserver ANTITHROMBIN III IMMUNO au réfrigérateur (entre 2 ºC et 8 ºC [35 ºF et 46 ºF]).
- ANTITHROMBIN III IMMUNO ne doit pas être administré après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- ANTITHROMBIN III IMMUNO doit être utilisé immédiatement après sa préparation.
- Ne pas réfrigérer après reconstitution.
- Toute portion non utilisée de la solution reconstituée doit être jetée.
- Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.
- Si on utilise des dispositifs autres que ceux fournis avec l'antithrombine III, s'assurer d'utiliser un filtre adéquat. Un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

Garder hors de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI D'ANTITHROMBIN III IMMUNO

Reconstitution du lyophilisat :
ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine) doit être reconstitué juste avant son utilisation. Les fioles entamées ne doivent pas être réutilisées. Le produit ne contient pas d'agents de conservation et doit être manipulé de façon aseptique pour empêcher toute contamination.

Avant de continuer, vérifier que la date de péremption figurant sur la fiole ou l'emballage d'ANTITHROMBIN III IMMUNO n'est pas passée.

Pour la reconstitution, procéder comme suit :

1. Sortir la fiole non ouverte contenant l'eau stérile pour injection (solvant) du réfrigérateur pour la porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C, 98 °F).

2. Enlever les capuchons des deux fioles contenant le lyophilisat et le solvant pour exposer la partie centrale des bouchons en caoutchouc (fig. A).

3. Nettoyer la surface exposée des bouchons en caoutchouc avec une solution germicide et laisser sécher.

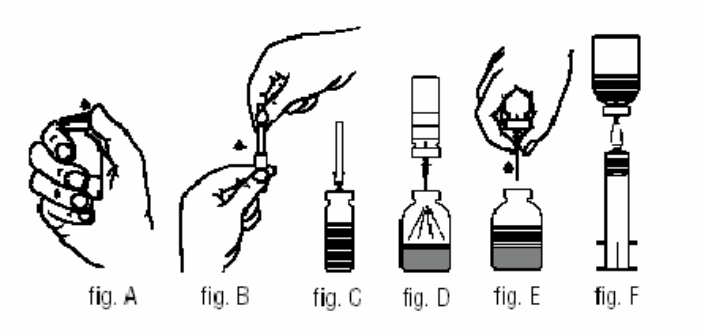
4. En travaillant dans des conditions d'asepsie, retirer le capuchon protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert et insérer l'extrémité découverte à travers le bouchon de la fiole de solvant (fig. B et C).

5. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert, en prenant garde de ne pas toucher l'extrémité exposée. Retourner la fiole de solvant au-dessus de la fiole de lyophilisat, puis insérer rapidement l'extrémité libre de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc de la fiole de lyophilisat (fig. D). Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de lyophilisat.

6. Séparer les deux fioles en retirant l'aiguille du bouchon de la fiole de lyophilisat (fig. E). Agiter doucement la fiole de lyophilisat ou lui imprimer un mouvement de rotation jusqu'à complète dissolution du contenu.

7. Vérifier par un examen visuel avant administration que le produit reconstitué est exempt de particules et ne présente pas de coloration anormale. Jeter le produit s'il contient des particules ou présente une coloration anormale.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.



Administration
La solution reconstituée doit être administrée par injection ou perfusion intraveineuse immédiatement après la préparation. La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas être supérieure à 5 mL/min.

Pour l'injection intraveineuse :
1. Après avoir reconstitué le lyophilisat en suivant les directives ci-dessus (voir la section **Reconstitution du lyophilisat**), monter l'aiguille à filtre incluse sur une seringue stérile à usage unique et insérer l'aiguille dans le bouchon de la fiole (fig. F).

2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.

3. Retirer et éliminer l'aiguille à filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un nécessaire à perfusion avec une aiguille à ailette sur la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse.

Pour la perfusion intraveineuse :
Préparer une solution d'ANTITHROMBIN III IMMUNO en suivant les directives ci-dessus (voir la section **Reconstitution du lyophilisat**). Si la solution n'a pas été filtrée pendant la dissolution, un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous pensez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada par l'un des moyens suivants :

Par téléphone, au numéro sans frais : 1-866-234-2345
Par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier postal :
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés du Centre national des effets indésirables
Division de l'information
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, AL 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être consultés à l'adresse : http://www.baxter.com
ou obtenus en communiquant avec Corporation Baxter au : 1-800-387-8399.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.
Dernière révision : 5 mars 2012